

МЕХАНИЗМЫ ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ ПРИ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

¹⁻³Рева И.В., ¹⁻³Рева Г.В., ^{1,3}Толмачёв В.Е., ³Усов В.В., ^{1,3}Калинин О.Б., ^{1,3}Калинин И.О.,
^{1,3}Ким А.Р., ^{1,3}Бочаров В.С., ²Даниленко М.В., ^{3,4}Ямамото Т., ³Гульков А.Н.

¹Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: avers2@yandex.ru;

² Инженерная школа Дальневосточного федерального университета, Владивосток;

³Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия,
RevaGal@yandex.ru;

⁴Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, Япония

В работе представлен сравнительный анализ содержания иммunoцитов в слизистой оболочке стоматологических больных при миеломе и в её отсутствие. В основе механизмов остеонекроза челюстей авторы признают локальные изменения мезенхимально-эпителиальных взаимодействий, ведущих к индуцированным нарушениям в системе специализированных и камбимальных клеток, а также изменениям в системе локального контроля эффекторными иммunoцитами барьераных свойств эпителиальных пластинок слизистых оболочек и местным нарушениям reparативной регенерации эпителия и подлежащих тканей, включая костную ткань челюстей. Авторы предполагают, что повреждения камбимальных клеток слизистой оболочки полости рта и изменения количества иммunoцитов ещё до первых клинических и даже опережающих морфологических признаков остеонекроза челюстей у человека, вызывают начало генерализованного процесса нарушения в системе регуляции дифференцировки и специализации стволовых клеток костной ткани челюстей. Repаративная регенерация прекращается, с последующим нарушением специализированных опорных и защитных функций барьераных тканей. Миграция стволовых клеток крови в зону альтерации ведёт к развитию вторичного иммунодефицита у миеломных больных, характерного для онкобольных с опухолями любой локализации.

Ключевые слова: миелома, остеонекроз, канцерогенез, концепции онкогенеза, иммunoциты, стволовые клетки, дендритные клетки, клетки Лангерганса, антигенпредставление, слизистая оболочка, reparативная регенерация, бифосфонаты.

MECHANISMS OF OSTEONECROSIS OF THE JAW IN MULTIPLE MYELOMA

¹⁻³Reva I.V., ¹⁻³Reva G.V., ^{1,3}Tolmachev V.E., ³Usov V.V., ^{1,3}Kalinin O.B., ^{1,3}Kalinin I.O.,
^{1,3}Kim A.R., ^{1,3}Bocharov V.S., ²Danilenko M.V., ^{3,4}Yamamoto T., ³Gulkov A.N.

¹Far Eastern federal university, Vladivostok, Russia, e-mail: avers2@yandex.ru

²Engineering school Far Eastern federal university, Vladivostok, Russia;

³Biomedicine school Far Eastern federal university, Vladivostok, Russia, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

⁴International medical research center, Niigata, Japan

This paper presents a comparative analysis of the content of immune cells in the lining of dental patients in multiple myeloma and in her absence. The mechanism of osteonecrosis of the jaw authors recognize local changes in mesenchymal-epithelial interactions leading to induced disturbances in the system of specialized and cambium cells, as well as changes in the system of local control effector immune cells barrier properties of epithelial plates mucous membranes and local violations of reparative regeneration of the epithelium and underlying tissues, including jawbone. The authors suggest that local damage cambium cells of the oral mucosa, and changes in the number of immune cells before the first clinical and morphological characters, even ahead of osteonecrosis of the jaw in humans, cause the beginning of a generalized process violations in the system of regulation of differentiation and specialization of stem cells jaw bone. Reparative regeneration is terminated, followed by violation of the specialized support and protection functions of the barrier tissue. The migration of blood stem cells in the zone of alteration leads to the development of secondary immunodeficiency myeloma patients have characteristic of cancer patients with tumors of any localization.

Keywords: myeloma, osteonecrosis, carcinogenesis, the concept of carcinogenesis, immune cells, stem cells, dendritic cells, Langerhans cells, antigenpredstavlenie, mucous membrane, reparative regeneration, bisphosphonates.

Актуальность. На современном этапе, по данным ВОЗ, успешность имплантации составляет 96-97%, тем не менее, остаются малоизученными вопросы установки имплантов у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, остеопорозом, у которых на фоне

приёма препаратов для специфического лечения развивается серьезный побочный эффект – ассоциированный с бифосфонатами (БТС) остеонекроз челюстей (BRONJ) [1-4]. Несмотря на то, что количество таких больных небольшое, вопросы лечения этой категории пациентов требуют особых подходов при выборе лечения, разработки новой стратегии, фундаментальных представлений о клеточных взаимодействиях, роли иммуноцитов в барьерных свойствах покровных тканей. На современном этапе отсутствуют установки каких-либо стандартов оказания медицинской помощи этой категории больных [11, 23, 27]. Бифосфонаты в основном используется благодаря бесспорным свойствам ингибировать резорбцию кости остеокластами при лечении различных заболеваний, таких как остеопороз, множественная миелома, опухоли, которые метастазируют в кости и злокачественная гиперкальциемия [13, 21].

Применение этих препаратов остро дискутируется, анализируется количество результатов, которые получены *in vitro* и *in vivo* в естественных условиях в экспериментах на животных [5, 16].

Существующее положение в стоматологическом менеджменте оказания услуг и помощи больным с онкологией, остеопорозами определило направление наших исследований, посвящённых получению новых данных для четкого понимания механизмов остеонекроза челюстей. Продолжение исследований и разработка практических рекомендаций может привести к новым знаниям в области стоматологии, поэтому изучение механизмов эпителио-мезенхимальных взаимодействий в тканях полости рта является наиболее актуальным [6, 9, 17, 25].

Целью нашего исследования является морфологический анализ материала больных с онкопатологией, в частности, с миеломой, а также остеопорозом для разработки новых данных для дополнений к современной классификации методов хирургического лечения больных на фоне приёма бифосфонатов (BRONJ), и возможности получения прогностической оценки вероятности успеха после установки имплантов.

Материал и методы. Материалом для анализа послужили данные исследований с 2000 года по 2015 год, содержащие сведения о состоянии слизистой оболочки полости рта у больных с онкопатологией, миеломой, остеопорозом, с адентией локальной и генерализованной, врождённой и приобретённой в результате травм в возрасте от 20 до 85 лет, имеющие дефекты зубных рядов с атрофией или без изменений челюстей, удаливших зубы, или утративших зубы в результате кариеса, а также пародонтита или пародонтоза. В качестве контроля исследована СОПР людей без сопутствующей патологии, получивших в результате травмы утрату одного или нескольких зубов. В работе использованы результаты собственных исследований 2-х случаев миеломы с проявлениями остеонекроза и при

отсутствии внешних признаков остеонекроза в условиях репаративной регенерации после установки имплантов, а также в период ремиссии миеломной болезни.

Весь спектр клинических обследований слизистой оболочки полости рта проводился в динамике – в процессе подготовки и установки имплантов. Решающим параметром для возможности установки имплантатов являлось наличие достаточного объема кости в области предполагаемой имплантации. Установка внутрикостных имплантатов требует достаточного количества и качества костной ткани в необходимом участке челюсти. При недостатке кости, в зависимости от морфологии дефекта, выбирали метод наращивания гребня. Преимущественно использовали теменные кортикальные костные трансплантаты, подбородочные и взятые с ветви, которые имеют внутримембранное происхождение и потому резорбируются меньше, чем имеющие энхондральные источники развития. Эта особенность репаративной регенерации объясняется быстрой реваскуляризацией и медленной резорбцией костей внутримембранного происхождения.

Все пациенты были условно разделены на группы:

1) согласно возрастной классификации периодизации Г. Крайга: ранняя взросłość – 20–39 лет, средняя взросłość – 40–59 лет, поздняя взросłość – 60 лет и более с учётом сопутствующей патологии и наличием или отсутствием хирургического вмешательства по удалению зубов (табл.1).

Таблица 1

Распределение материала по возрастным группам и патологии

Возраст	Хирургическ ие операции по удалению постоянных зубов		Онк олог ия, Мие лома	Папилло ма на СОПР	ССС Патолог ия	Эндокринная патология			остеоп ороз	Пародонтит/парод онтоз
	были	нет п/к				диабет	аденома гипофиза	тиреотоксикоз		
20-39	23	45/12	0	3	0	3	0	3	0	3/11
40-59	155	9/18	3	5	29	21	3	4	12	4/13
60 и более лет	56	3/6	0	7	63	47	0	0	17	3/59
Контроль	0	36	0	0	0	0	0	0	0	0
ИТОГО	292/36		3	15	92	71	3	7	29	10/83

2) по локализации и характеру дефектов зубных рядов в соответствии с классификацией Е.И. Гаврилова (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов по классификации зубных рядов с дефектами

Возраст, лет	Количество наблюдений по классам, абс.						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
20–39	8	5	9	8	3	5	4
40–59	9	7	13	11	1	9	5
60 и более	5	17	6	17	4	13	7
Итого	22	29	28	36	8	27	16

4) по характеру и степени атрофии челюстей с частичной или полной адентией в соответствии с классификациями Келлера и Шредера (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов по характеру и степени атрофии челюстей с частичной или полной адентией

Возраст, лет	Количество наблюдений по типам, абс.						
	по Келлеру				по Шредеру		
	1-й	2-й	3-й	4-й	1-й	2-й	3-й
20–39	4	0	0	0	3	1	0
40–59	1	0	2	1	1	2	1
60 и более	0	1	2	1	0	2	2

5) при планировании дентальной имплантации в соответствии с классификацией М.З. Миргазизова (табл. 4).

Таблица 4

Распределение пациентов по видам дентальной имплантации

Возраст, лет	Кол-во наблюдений по классам (М.З. Миргазизов, 2003) ¹ , абс.					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й

20–39	2	2	4	3	2	3
40–59	4	4	4	14	11	13
60 и более	1	3	2	1	3	2

¹ Все классы характеризовались следующими свойствами костной ткани: Q1–2, V1–2, T1–2.

где Q – качество кости (1-4); V – объем кости (1- 4); Т– топографические особенности зоны имплантации (1-4).

1 – нормальные параметры (благоприятные условия);

2 – незначительные отклонения, требующие учета без вмешательств);

6) контрольная группа – 36 практически здоровых людей 20–85 лет, утративших зубы в результате травмы, и которым проводилась предимплантационная подготовка полости рта.

При недостатке кости, в зависимости от морфологии дефекта, выбирали метод наращивания гребня. С этой целью использовали методику «золотого стандарта» с аутотрансплантацией костных блоков.

Все пациенты обследованы согласно протоколу с заполнением медицинской карты стоматологического больного формы № 043/у, забор биоптатов производили в рамках Хельсинской декларации с информированного согласия пациентов или, в случае недееспособности, опекунов (2000) и с разрешением этического комитета ФГАОУ ВПО Дальневосточный Федеральный Университет.

Для морфологического исследования при удалении зубов или их корней, имплантации и микрохирургических пародонтологических операций иссекались фрагменты слизистой оболочки десны объемом 1 мм³. Забор материала производился во время хирургического или в ранние сроки после травматического удаления зубов, всего изучено 2879 биопсий. Также материал забирали во время подготовки пациента к установке имплантов (при коррекции атрофии челюстей) и в случае отторжения имплантов (4 случая за период с 2011 по 2015 гг.) для получения полной характеристики взаимодействия эфекторных иммunoцитов в слизистой оболочке полости рта. Параллельно проводился цитологический анализ с поверхности слизистой оболочки полости рта для расширения диагностического ресурса успешности имплантации и прогнозирования исходов и перспектив установки имплантов, а также для разработки мер профилактики осложнений имплантации.

Основным методом морфологического исследования явилось иммуногистохимическое фенотипирование на основе кластеров дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD) – Т-лимфоцитов (CD4⁺/CD8⁺), CD34, клеток Лангерганса (CD68⁺), интерстициальных макрофагов (CD163⁺). Интенсивность пролиферативных процессов в

эпителиальной пластинке оценивалась по митотическому индексу посредством маркера Ki-67: количество митозов на 100 клеток. Апоптоз изучен Tunel методом для световой микроскопии. Также для изучения апоптических процессов при подготовке полости рта и при имплантации получена характеристика P53. Иммуноморфологическое исследование проводили в лабораториях патоморфологии и иммунной гистохимии университета г. Ниигата (Япония) и Международном медицинском научно-образовательном центре (IMERC, Ниигата, Япония).

Кроме того, при анализе биопсий использовались рутинные методики (окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Victoria blue, по Браше и альциановым синим).

Изучение гистологических срезов и мазков-отпечатков осуществлялось с помощью микроскопа Olympus BX52 с оригинальным программным обеспечением для морфометрии. Статистическая обработка полученных данных, проверка статистической значимости различий между группами по параметрам распределения и сравнение групп выборок проведено с применением методов вариационной статистики, параметрических и непараметрических методов корреляционного анализа.

Результаты собственных исследований. Установлены особенности слизистой оболочки больных миеломной болезнью, пациентов с онкопатологией, а также с остеопорозами, которые заключаются в большем, по сравнению с нормой, количеством апоптозирующих клеток не только в ростковых слоях эпителиальных пластов, но и в собственной пластинке слизистой оболочки полости рта, при этом отмечается сниженная пролиферативная активность кератиноцитов (рис. 1а, 1б, 1в). Также нами отмечена лимфоцитарная инфильтрация.

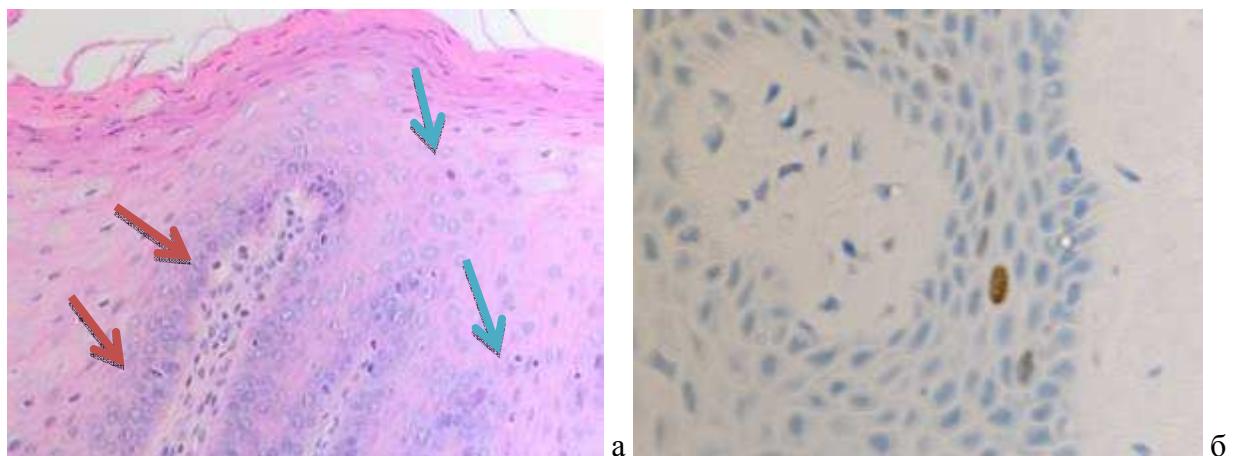


Рис. 1а-б. Слизистая оболочка десны человека 56 лет при миеломной болезни в зоне установки имплантата

Наблюдается апоптоз эпителия в камбимальном и шиповатом слоях, а также в собственной пластинке. А) Апоптозирующие клетки указаны красными стрелками. Лимфоцитарная

инфилтрация (указано зелёными стрелками). Микрофото. А-окраска г/э; б) ИГХ (Ki67). Ув.х 400.

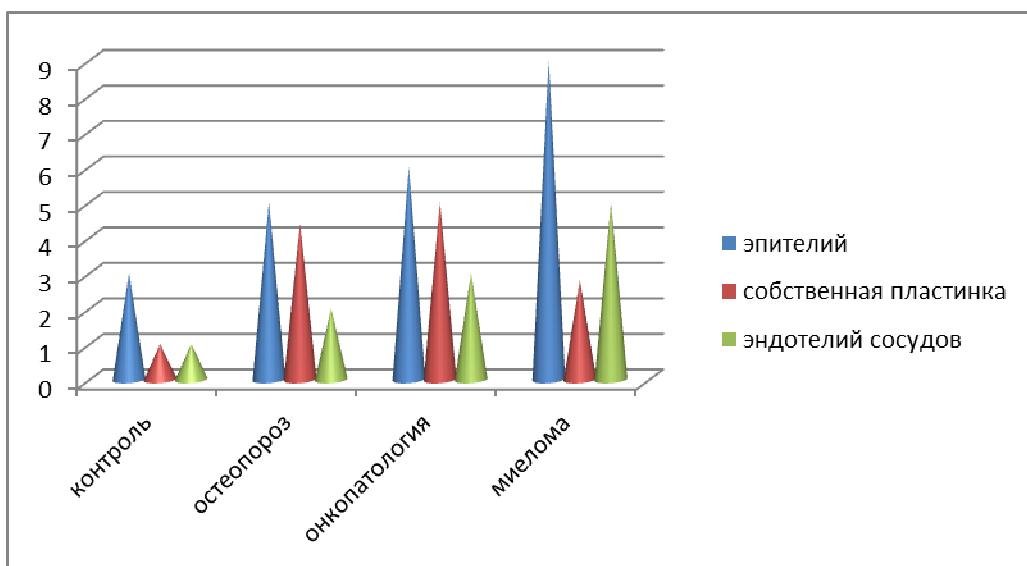


Рис. 1в. Диаграмма уровня апоптоза в структурах слизистой оболочки на фоне различной патологии пациентов при имплантации

Методом иммунной гистохимии выявлены отклонения в содержании макрофагов CD68 в слизистой оболочке обследованных больных. Учитывая, что CD68 играет роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов, как во внутриклеточном лизосомальном метаболизме, так и во внеклеточных взаимодействиях клетка-клетка и клетка-патоген, анализ результатов показал, что защитные свойства ткани снижены (рис. 2а). На фоне снижения количества CD68, отмечается многочисленная инфильтрация как эпителиальных пластов, так и прилежащей соединительной ткани эффекторных антигенпрезентирующих иммunoцитов (рис. 2 б, 2в, 2 г).

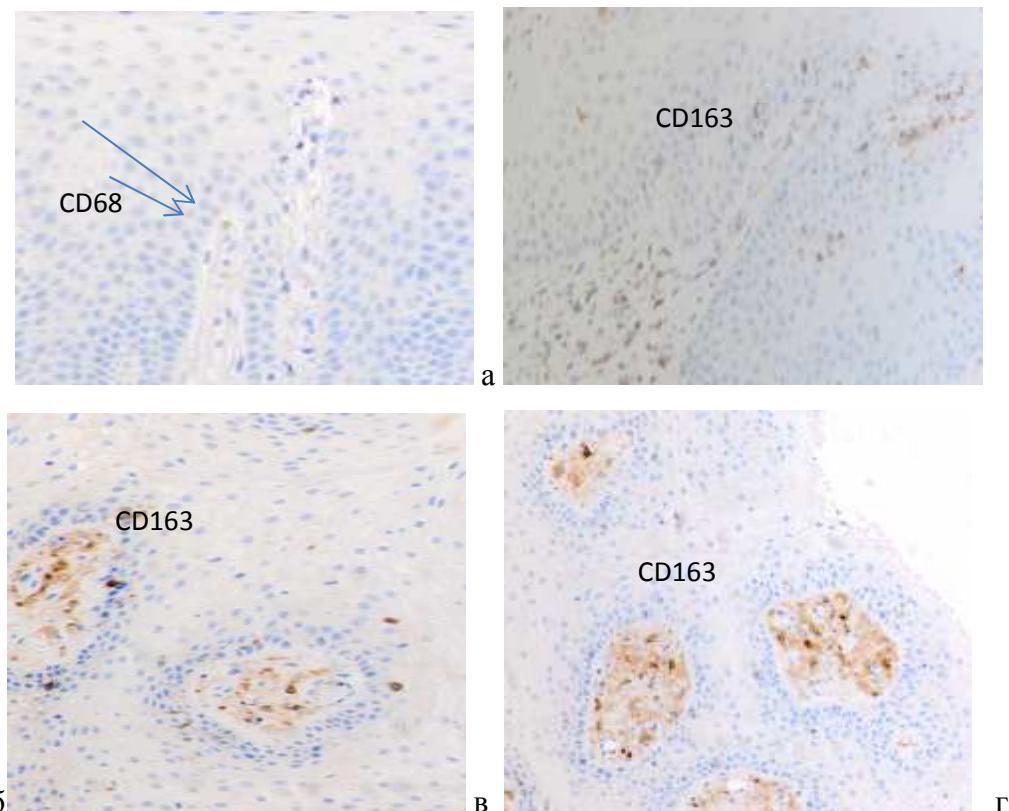


Рис. 2. Слизистая оболочка десны человека. ИГХ. А) CD68; б, в, г) CD 163.

Микрофото. Ув. 400

При этом нами отмечено, что количество эффекторных клеток CD163 преобладает в собственной пластинке слизистой оболочки десны в зоне имплантации.

Маркёр P53 позволил выявить клетки преимущественно в базальных камбимальных слоях эпителия (рис. 3), что соответствует данным анализа апоптоза в различных пластинах слизистой оболочки с учётом того, что ядерный белок p53 активируется при повреждениях генетического аппарата, а также при стимулах, которые могут привести к подобным повреждениям, или являются сигналом о неблагоприятном состоянии клетки (стрессовом состоянии). Учитывая отсутствие реституции эпителиоцитов в период острой миеломы, до явных морфологических проявлений, трансформация в клетках связана, скорее всего, с нарушением регуляции синтеза сигнальных межклеточных мессенджеров. Об этом свидетельствует и миграция дендритных антиген представляющих клеток в большей степени из эпителиальных пластинок в подлежащую соединительную ткань. И мы считаем, что данное утверждение, как раз в связи с фактом функции белка p53, которая не проявляется при наличии стволовых клеток, свидетельствует об утрате камбимального регенераторного потенциала с последующим отсутствием дифференцировки и специализации клеток, выполняющих барьерные функции, что и приводит в последующем к нарушению и отсутствию физиологической и reparative регенерации, сопровождаясь обнажением костной ткани, а затем её некрозом. Данные о том, что в регуляции активности белка p53

ведущая роль принадлежит посттрансляционным модификациям белка и его взаимодействиям с другими белками, объясняют, почему наблюдается уменьшение концентрации свободных рибонуклеотидов, которое, по нашему мнению, происходит потому, что отсутствует свой собственный камбий в эпителиальной пластинке слизистой оболочки. Поэтому этот факт мы считаем как ещё одно косвенное свидетельство уменьшения камбия и отсутствие его пролиферации в период до развития яркой картины разрушения мягких тканей и остеонекроза.

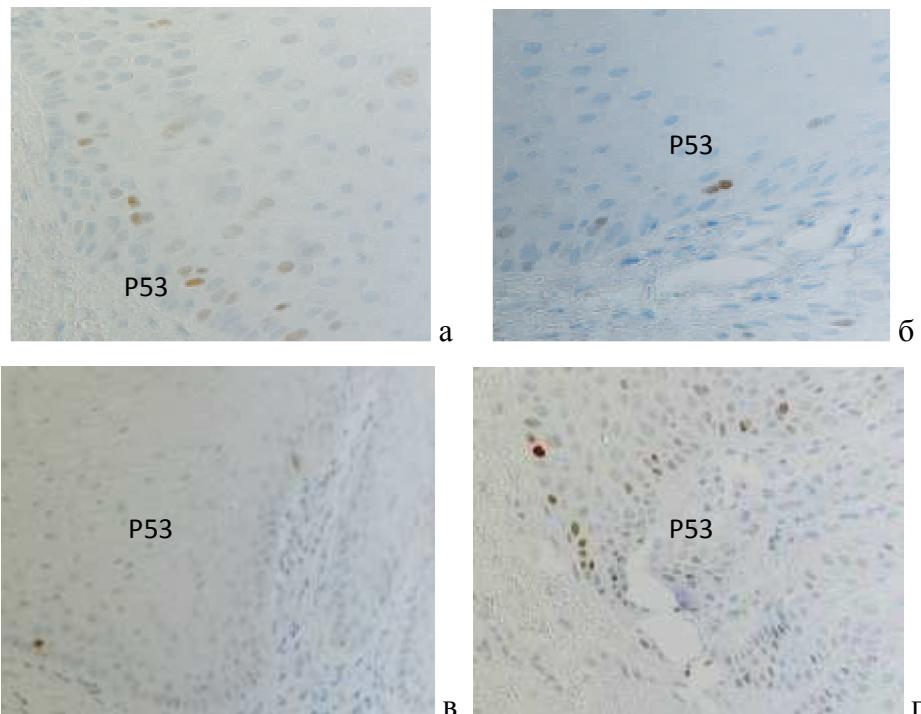


Рис. 3. Слизистая оболочка десны человека. ИГХ. P53. Микрофото. Ув. 400

Установлено, что высокая активность CD34 проявляется в эндотелии кровеносных сосудов всех калибров, включая мелкие капилляры 5-7 мкм (рис. 4).

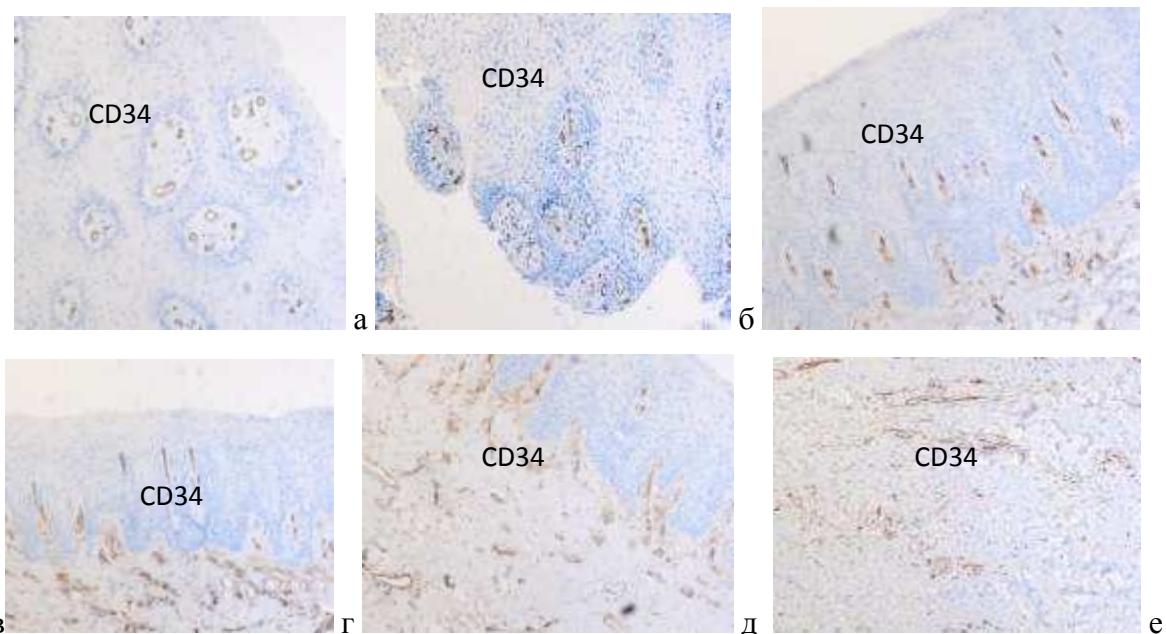


Рис. 4. Слизистая оболочка десны человека. ИГХ. CD34. Микрофото. Ув. 400

Так как CD34 является мембранным белком и представлен молекулами межклеточной адгезии, вероятно, опосредованно способен связывать стволовые клетки со стромальными клетками. Служит белковым скаффолдом для присоединения специфичных гликанов, который позволяет стволовым клеткам прикрепляться к лектинаам, вырабатываемыми клетками стромы, или связываться с селектинаами сосудистого эндотелия.

Обсуждение собственных результатов. Известно, что бисфосфонаты являются первичными агентами в эффективном фармакологическом арсенале против RANKL - остеокласт-опосредованной потери костной массы путем подавления экспрессии генов NFATc1 и Caii при остеопорозе, болезни Педжета, злокачественных новообразованиях с метастазами в кости, мульформной миеломы и гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях [7, 10, 15]. Также их назначают при несовершенном остеогенезе и профилактике остеопороза [8]. Однако ограничить патогенез деструкции кости только депрессией остеокластов и снижением ангиогенеза недостаточно, необходимы дальнейшие более глубокие исследования, чтобы патогенетически обоснованно применять бифосфанаты [26]. Структурно-функциональные корреляции, молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе действия бисфосфонатов также рассматриваются в плане поиска новых молекулярных мишенией.

Выявленные нами особенности пролиферативной активности кератиноцитов и распределения иммуноцитов в эпителиальной пластинке слизистой оболочки показали, что в патогенезе остеонекроза челюстей на фоне длительного приёма бифосфанатов механизм повреждения ткани челюсти и развития остеонекроза связан не только с влиянием бифосфонатов на активность остеокластов и ингибированием резорбции

кости. Наши данные по иммуноцитам согласуются с данными о том, что содержание интерлейкина (ИЛ) -6 и остеопротегерина в слизистой оболочке у пациентов с некрозом были значительно повышенены в сравнении с данными у больных без патологии, в то время как концентрация гидроксиметилглутарил кофермента А редуктазы и VEGF значительно уменьшалась [18, 24]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о важности мониторинга оценки лечения бисфосфонатами на основе выявления соотношения и распределения количества иммуноцитов в структурах слизистой оболочки, а также производства IL-6, RANKL, остеопротегерина, и VEGF, для того, чтобы выявить начальные микроскопические и биохимические изменения, ведущие к остеонекрозу [19]. Ранняя диагностика может предотвратить или уменьшить заболеваемость вследствие деструктивных поражений костной ткани челюсти [12, 14, 16, 20].

Заключение. Механизм остеонекроза челюстей у стоматологических пациентов с онкопатологией, миеломной болезнью, остеопорозом связан с нарушениями в системе взаимодействия антигенпрезентирующих макрофагов CD68, эфекторных макрофагов CD163, повышенным апоптозом, сниженным регенераторным потенциалом и отсутствием реституции, которая может быть связана с нарушением не только межклеточных эпителио-мезенхимных взаимодействий, но и синтезом сигнальных молекул. Наиболее показательны отклонения в активности клеток, маркирующихся P53, которые могут служить ярким критерием доклинических проявлений морфологических изменений в системе эпителио-мезенхимных взаимодействий в слизистых оболочках десны в зоне имплантации. Появление большого количества клеток, меченных P53, свидетельствует о развитии повышенного апоптоза, как отклонения от нормальной физиологической и даже репаративной регенерации, отсутствии реституции, снижении регенераторного потенциала и исчезновении собственных камбимальных кератиноцитов, а также нарушении выработки факторов дифференцировки лимфоцитов вследствие апоптоза эфекторных кератиноцитов. Отсутствие барьерных тканей, ведёт к микробной контаминации костной ткани челюсти и остеонекрозу на фоне нарушения остеосинтеза.

Работа выполнена при поддержке научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г. и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м от 6 ноября 2013 г.).

Список литературы

1. Agarwal, P., Rao, N.N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.//Indian J Dent Res. 2012 Jan-Feb;23(1):107-11. doi: 10.4103/0970-9290.99051. Review.

2. Bagan, J.V., Jimenez, Y., Murillo, J., et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncology*. 2006;42(3):327–329.
3. Berardi, D., Carlesi, T., Rossi, F., Calderini, M., Volpi, R., Perfetti, G. Potential applications of biphosphonates in dental surgical implants.//*Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007 Jul-Sep;20(3):455-65.
4. Boonyapakorn, T., Schirmer, I., Reichart, P.A., Sturm, I., Massenkeil, G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncology*. 2008;44(9):857–869.
5. Colella, G., Campisi, G., Fusco, V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws-2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(12):2698–2699.
6. Cicciù, D., De Ponte, F.S., Musolino, C. Bisphosphonates induce apoptosis of circulating endothelial cells in multiple myeloma patients and in subjects with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws.//*Acta Haematol*. 2010;124(2):79-85. doi: 10.1159/000313787.
7. Drake, M.T., Clarke, B.L., Khosla, S.//Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice.//*Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1032-45. doi: 10.4065/83.9.1032.
8. Eid, A., Atlas, J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis.//*Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014 May;26(2):231-7. doi: 10.1016/j.coms.2014.01.009. Review.
9. Fleisch, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews*. 1998;19(1):80–100.
10. Green, J., Clézardin, P. The molecular basis of bisphosphonate activity: a preclinical perspective. *Seminars in Oncology*. 2010;37(supplement 1):S3–S11.
11. Gutta, R., Louis, P.J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Aug;104(2):186-93. Epub 2007 Apr 20.
12. Hansen, T., Kunkel, M., Weber, A., James Kirkpatrick, C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis.//*J Oral Pathol Med*. 2006 Mar;35(3):155-60.
13. Infante Cossío, P., Cabezas Macián, A., Pérez Ceballos, J.L., Palomino Nicas, J., Gutiérrez Pérez, J.L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Jan 1;13(1):E52-7.
14. Lin, C.H., Liu, C.S., Lai, S.W. Long-term use oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw without dental extraction in elderly: a case report. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2011;2(1):30–32.

15. Lobato, J.V., Maurício, A.C., Rodrigues, J.M., et al. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2008;61(1):99–106.
16. Marx, R.E. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61(9):115–117.
17. Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., Giménez-Rubio, J.A. Concomitant factors leading to an atypical osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma.//Case Rep Med. 2014;2014:281313. doi: 10.1155/2014/281313. Epub 2014 Jul 16.
18. Mozzati, M., Martinasso, G., Maggiora, M., Scoletta, M., Zambelli, M., Carossa, S., Oraldi, M., Muzio, G., Canuto, R.A. Oral mucosa produces cytokines and factors influencing osteoclast activity and endothelial cell proliferation, in patients with osteonecrosis of jaw after treatment with zoledronic acid.//Clin Oral Investig. 2013 May;17(4):1259-66. doi: 10.1007/s00784-012-0800-7. Epub 2012 Aug 3.
19. Nakagawa, T., Ohta, K., Kubozono, K., Ishida, Y., Naruse, T., Takechi, M., Kamata, N. Zoledronate inhibits receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand-induced osteoclast differentiation via suppression of expression of nuclear factor of activated T-cell c1 and carbonic anhydrase 2. //Arch Oral Biol. 2015 Apr;60(4):557-65. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.09.012. Epub 2014 Oct 18.
20. Ponte Fernández, N., Estefania Fresco, R., Aguirre Urizar, J.M. Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects.//Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006 Aug 1;11(5):E396-400.
21. Pozzi, S., Raje, N. The role of bisphosphonates in multiple myeloma: mechanisms, side effects, and the future.//Oncologist. 2011;16(5):651-62. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0225. Epub 2011 Apr 14.
22. Rogers, M.J., Gordon, S., Benford, H.L., et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000;88(supplement 2):2961–2978.
23. Rogers, M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Current Pharmaceutical Design*. 2003;9(32):2643–2658.
24. Ruggiero, S.L., Mehrotra, B., Rosenberg, T.J., Engroff, S.L. Osteonecrosis of the Jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;62(5):527–534.
25. Tripathi, A., Pandey, S., Singh, S.V., Kumar Sharma, N., Singh, R. Bisphosphonate therapy for skeletal malignancies and metastases: impact on jaw bones and prosthodontic concerns.//J Prosthodont. 2011 Oct;20(7):601-3. doi: 10.1111/j.1532-849X.2011.00738.x. Epub 2011 Sep 1. Review.

26. Tubiana-Hulin, M., Spielmann, M., Roux, C., et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009;71(1):12–21.
27. Woeller, A., Gering, A., Brix, M., Bettega, G., Lebeau, J. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates: five cases.//*Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006 Dec;107(6):417-22. French.

Рецензенты:

Красников Ю.А., д.м.н., профессор школы искусства, культуры и спорта, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток;

Скляр Л.Ф., д.м.н., доцент ГБУЗ ККБ №2 центр СПИД, г. Владивосток.